

METABOLISMO DA GLICOSE CEREBRAL NO TRAUMA CRÂNIO-ENCEFÁLICO

UMA AVALIAÇÃO

A. O. SCHELP*, R. C. BURINI**

RESUMO - Os autores apresentam revisão geral da distribuição e metabolização da glicose, com ênfase para os distúrbios que ocorrem no trauma crânio-encefálico, como a hiperglicemia que ocorre na fase aguda. Finalizando, são feitos comentários sobre as possíveis consequências desses conhecimentos sobre os procedimentos atuais, que aconselham a restrição na oferta de glicose a pacientes com catabolismo acentuado e que necessitam poupar o contingente de proteína corporal.

PALAVRAS CHAVE: glicose, metabolismo cerebral, trauma crânio-encefálico, hiperglicemia.

Cerebral glucose metabolism and head injury: an overview

SUMMARY - The authors give a general overview on the cerebral glucose metabolism, with special reference to brain injury, including intake, blood-brain barrier properties for glucose transport, oxidative metabolism and energetic needs during the head trauma. The evidences of the presence of ischemia and hypoxia in those situations and the relationships with the cerebral glucose metabolism are discussed. They point to the several explanations for hyperglycemia present up to 10 days after admission in brain injury, relating to the energetic needs at different phases of head trauma recovery. Some considerations are made about the lack of evidences on increase in glucose consumption or lactate production when hyperglycemia occurs in association with brain damage and ischemia caused by head trauma. The brain capacity to compensate metabolic disturbances is discussed. Some questions are made about current indications for restriction of glucose infusion in patients who are in catabolic phase and need to spare their body protein pool. At the same way, the polemic about previous hyperglycemia and cerebral injury is revised. Some considerations are made about the moment to introduce increases in glucose administration.

KEY WORDS: glucose, cerebral metabolism, hyperglycemia, head injury.

A distribuição e o metabolismo da glicose sistêmica em condições basais, fisiológicas em indivíduos normais e característica. Na ausência de cetose (jejum, diabetes e ingesta de etanol), a glicose é o único substrato utilizado pelo encéfalo³⁷ na manutenção de suas funções, essenciais para a existência do indivíduo. O consumo cerebral de glicose é calculado em 150 g/dia, correspondendo a cerca de 2/3 da produção hepática³⁹.

Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP): *Médico, pós-graduando do Curso de Patologia; **Professor Titular, Departamento de Clínica Médica, Chefe do Laboratório de Bioquímica Nutricional e Metabólica. Aceite: 15-abril-1995.

Dr. Arthur Oscar Schelp - Departamento de Neurologia e Psiquiatria, Faculdade de Medicina, UNESP - 18618-000 Botucatu SP - Brasil.

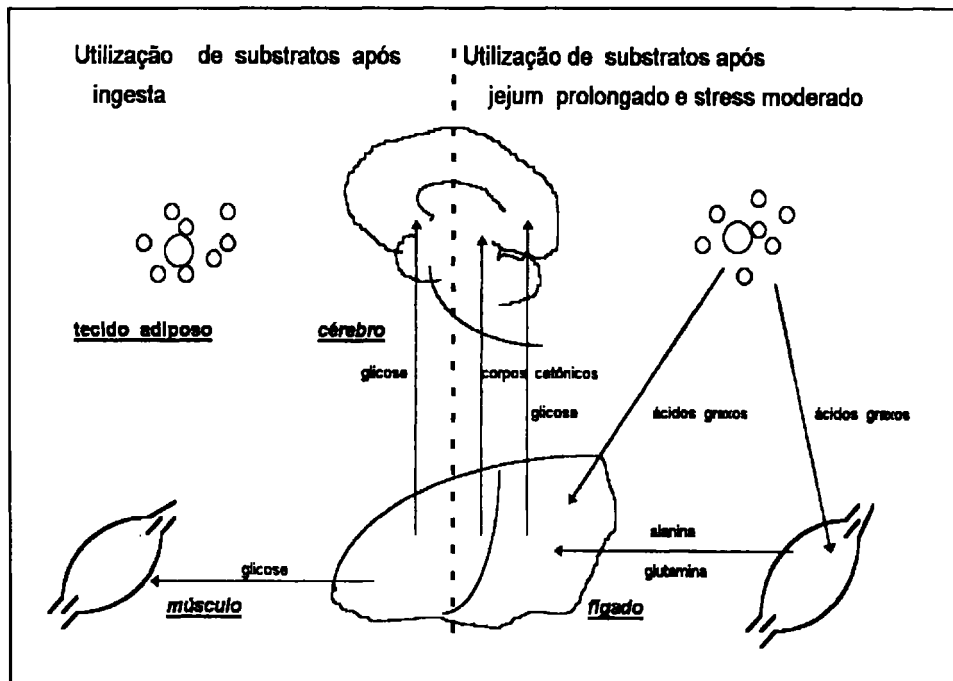


Fig 1. Padrões para utilização de substratos pelo encéfalo após ingestão, jejum prolongado e stress moderado.

A estreita relação entre metabolismo e função não é, certamente, peculiar ao encéfalo. Ela é característica de todas as células vivas. O que é particular ao cérebro, é sua dependência à disponibilidade, momento a momento, de substratos para a manutenção energética de suas funções. Além de situações em que ocorre compensação adequada, como no jejum prolongado e stress moderado (Fig 1), insultos como a anóxia ou hipoglicemia limitam o metabolismo encefálico, com instalação rápida de falência energética e lesão por vezes irreversível. A maior parte da glicose captada por mecanismos de transporte insulino independentes (≈ 80%), em situações de euglicemia, ocorre no sistema nervoso central (SNC). Em situações de hiperglicemia, ocorre aumento na disposição de glicose no músculo esquelético e não no SNC, pois a captação de glicose encefálica é saturada, em seus níveis fisiológicos².

DISTRIBUIÇÃO E METABOLISMO DA GLICOSE SISTÊMICA NO TRAUMA ENCEFÁLICO

As questões envolvendo o metabolismo da glicose e a presença de lesão cerebral têm sido objeto de polêmica nos últimos anos^{3*} e a orientação mais aceita é a de que deve ser evitada ou pelo menos restrita a oferta de glicose aos pacientes traumatizados de crânio^{4*}. Recentemente tem sido sugerido que os distúrbios metabólicos associados ao trauma encefálico estejam ligados basicamente à isquemia, que ocorre na fase aguda do trauma crânio-encefálico^{1,4*}.

Parece haver consenso que, tanto para pacientes politraumatizados em geral⁷ como para pacientes com trauma crânio-encefálico isolado⁸, exista uma fase de depressão metabólica, descrita como "ebb" por Cuthbertson⁷ em 1942, seguida de uma fase "flow", hipermetabólica, que se prolonga, habitualmente, até o 10º dia pós-trauma. Ora, se considerarmos que após o final da fase "flow", que ocorreria entre o 7º e 10º dias, inicia-se uma fase de normalização metabólica, com tendência a incremento do anabolismo protéico⁶, é de se conjecturar sobre o que determinaria a significativa hiperglicemia observada em pacientes traumatizados de crânio^{3*}, que persiste além da fase aguda, de ação adrenérgica no trauma encefálico. Jeevanandam e col.²⁰ interpretaram a franca hiperglicemia encontrada nos casos de trauma encefálico como uma sinalização da resposta

hipermetabólica, necessária para adequada restauração dos tecidos lesados, defesas imunitárias e gasto energético basal. Outros²⁸ apontam para uma simples relação causa-efeito, concluindo que um aumento de 50% no turnover da glicose, mantido em níveis relativamente constantes, implicaria no aumento da captação de glicose. Os estudos que analisam a elevação da glicose em pacientes com trauma encefálico associado³⁰ apontam para as necessidades de reparação do próprio tecido encefálico.

Estudos realizados na fase aguda do trauma encefálico demonstram que os índices de oxidação e reciclagem da glicose, em pacientes politraumatizados, em geral não são diferentes de indivíduos controles^{19,28}. Ainda assim, nos pacientes com trauma crânio-encefálico associado, ocorre relativa supressão da metabolização não oxidativa da glicose³⁰. Estes resultados não implicam o ciclo da alanina-glicose no aumento da glicemia. Resta supor que exista redistribuição da glicose nos diferentes tecidos e fluidos orgânicos, em função de aumento da síntese com eventuais modificações na captação de glicose pelos diferentes órgãos e sistemas. Em 1955, Howard¹⁷, analisando pacientes vítimas de ferimentos de guerra, utilizou o termo resistência à insulina, para denominar a hiperglicemia resistente aos testes de tolerância, associada a traumatismos por projéteis de armas de fogo. Já naquela época, o autor apontava a resposta adrenocortical ao stress como causa do distúrbio metabólico observado. Com efeito, a intensa resposta adrenérgica, induzida por trauma crânio-encefálico¹⁶, exerce efeito significativo nos mecanismos de contra-regulação⁶, com efeito inibitório na captação de glicose, mediada pela insulina, nos tecidos periféricos.

Por outro lado, existem estudos demonstrando que os hormônios do stress, quais sejam, glucagon, cortisol e epinefrina, isoladamente, não provocam hiperglicemia comparável à ação combinada deles⁴. Assim, a significativa hiperglicemia observada no stress seria resultante dos efeitos da epinefrina e glucagon, sustentados pelo cortisol plasmático. Mais ainda, a glicogenólise hepática, bem como a utilização de glicose, permaneciam elevados²⁸ em pacientes traumatizados, mesmo após a normalização do glucagon plasmático e das concentrações de insulina. Completando estas afirmações, cabe citar os estudos que demonstram persistência da atividade simpática (i.e. excreção de epinefrina e norepinefrina), decorridas semanas da ocorrência de trauma encefálico¹⁶. Um outro aspecto a ser considerado, refere-se às demonstrações de que a epinefrina, essencial na reprodução da resposta metabólica ao trauma, não altera a neoglicogênese, ou captação de glicose pelo músculo, após três dias de infusão contínua⁴. É possível pressupor que a eventual persistência de hiperglicemia não guarda relação com a resposta hiperadrenérgica do trauma encefálico.

Recentemente, tem havido crescente interesse no estudo das citocinas, Il-1 e Il-6³¹, e de seu papel como moduladores da resposta celular, facilitando a ação de hormônios contra-reguladores como o glucagon, epinefrina e cortisol.

MODULAÇÃO DO TRANSPORTE DA GLICOSE PARA O ENCÉFALO

Brightman e Reese⁵ demonstraram à microscopia eletrônica que o traçador "horse radish peroxidase" era bloqueado ao nível das junções capilares, quando injetado no cérebro ou na circulação sanguínea. Estes conhecimentos não serviram para explicar as diferentes concentrações de glicose, distribuição regional, variações de fluxo vascular e permeabilidade de glicose, nas diferentes situações. Estudo de revisão, elaborado por Gjédde e Hansen¹⁰ concluiu que o aumento do fluxo vascular ou mesmo a elevação de atividade glicolítica "per se" levariam ao aumento aparente da permeabilidade capilar.

Janzer e Raff¹⁸, demonstraram que a barreira hêmato-encefálica (BHE) (i.e. endotélio vascular) tem suas propriedades induzidas e provavelmente intermediadas pelos astrócitos, cujos processos envolvem e formam malha intrinsecamente relacionada às funções capilares. A questão da natureza do sinal indutor de seletividade ainda é objeto de controvérsias. Existe a pressuposição da existência de um indutor difusível, secretado no líquido intersticial e mesmo no líquido cefalorraquidiano (LCR) encefálico, que seria produzido pelos astrócitos, isoladamente ou em conjunção com células endoteliais. Os efetores desta indução química são as proteínas transportadoras de glicose (Glut), constituídas de proteínas glicosiladas de membrana, que facilitam o transporte transcelular de glicose, através da BHE³.

Estudos demonstraram a presença de proteínas transportadoras do tipo 1 (Glut 1) nos eritrócitos, capilares (22) e células cerebrais¹³. Recentemente, Mantych e col.^{26,27} demonstraram a presença de proteínas transportadoras de glicose, dos tipos 3 e 5, no endotélio vascular e celular, cerebrais. Como a presença do Glut 5²⁷ se limita ao endotélio, é de se imaginar que a localização destas proteínas desempenhe papel importante, na regulação do transporte da glicose para o encéfalo. A demonstração de que estas proteínas transportadoras de glicose são efetivas nos mecanismos de controle do turnover da glicose encefálica é evidente no trabalho de Pelligrino e

col.²⁹ que concluíram haver capacidade de controle regional em resposta às reduções crônicas da glicose, assim como elevação nas necessidades agudas. Os autores apontam a síntese protéica aumentada de transportadores como fator responsável pelo aumento da capacidade transportadora. Já outros autores³² propõem mecanismos de translocação de transportadores de glicose (TG), de organelas subcelulares endoteliais para sítios ativos na membrana plasmática, à semelhança do que ocorre nos adipócitos com o Glut-4.

Por outro lado, os mecanismos propostos para o controle da resposta aguda à hiper ou hipoglicemia são mais conflitantes. O recrutamento do leito capilar, proposto por alguns autores¹², é contestado por Gjédde e col.¹⁰ que, em análises do fenômeno de depressão alastrante, não encontraram relação entre a distribuição do fluxo vascular regional e a permeabilidade da glicose. Na avaliação dos mecanismos de demanda da glicose, em função do metabolismo energético, entramos em tema essencial, qual seja, mecanismos de controle intrínseco e extrínseco da utilização de glicose como substrato energético cerebral.

DEMANDA METABÓLICA EM FUNÇÃO DO FLUXO VASCULAR E METABOLISMO OXIDATIVO

Uma vez estabelecido que existe controle seletivo para a entrada da glicose no encéfalo, intermediado por transportadores da glicose localizados na membrana celular, abre-se a polêmica sobre como o encéfalo modula suas necessidades energéticas, quais são os eventos e qual a sequência para sua eventual utilização em diferentes situações, mais particularmente no trauma crânio-encefálico.

Parece estar bem demonstrado existir correlação significativa entre as necessidades metabólicas de diferentes estruturas cerebrais com o influxo e utilização da glicose, nesses locais¹⁴. Isto leva a supor que deva existir um controle endógeno para a permeabilidade capilar, ou seja, o metabolismo energético estabelece as necessidades de substrato para oxidação.

A demonstração de que o glicogênio encefálico é restrito à glia e de que durante a fase de ondas lentas do sono, em ratos, ocorre aumento de 70%, em relação à vigília²¹, sem modificações nos níveis de glicogênio hepático, levam à evidência de que exista acoplamento funcional entre o metabolismo do glicogênio glial e a atividade neuronal no cérebro⁴⁰. Assim, é apontado papel compensatório agudo ao glicogênio, em função da elevação no metabolismo, antes do aumento compensatório no fluxo vascular ou modificações nos índices de oxidação tecidual. Haveria vantagens no seu uso, como substrato emergencial, por ser mais rápido na geração de adenosina tri-fosfato (ATP), que a partir da glicose³².

Voltando à premissa de que as modificações no metabolismo energético alteram a permeabilidade vascular, transporte e utilização da glicose, discutiremos as alterações que ocorrem no trauma encefálico quanto à permeabilidade da barreira endotélio-astrocitária e suas eventuais repercussões no metabolismo cerebral.

A constatação de que após lesão traumática do encéfalo ocorre elevação do glutamato no LCR de humanos^{1,23}, leva à indagação sobre o papel da BHE neste achado. Conquanto o transporte de glutamato através da BHE, seja possível, os mecanismos de saturação e a seletividade observada no aumento do glutamato, comparada à dos outros aminoácidos, tornam improváveis que as altas concentrações de glutamato¹ sejam devidas aos distúrbios da permeabilidade capilar. É possível conjecturar que as alterações que ocorrem a nível celular envolvendo a metabolização da glicose não envolvam a barreira em si, mas advêm de distúrbios celulares causados pela isquemia associada ao trauma⁴³, com incremento nos níveis plasmáticos da glicose e suas repercussões³¹.

METABOLISMO ENERGÉTICO A NÍVEL CELULAR NO TRAUMA ENCEFÁLICO

Existem evidências suficientes para afirmar que porção considerável da energia cerebral (maior que 50%) é utilizada no transporte iônico, mediado pela $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$ ⁴². As células gliais também utilizam energia, assim como a energia é igualmente empregada no metabolismo estrutural das células nervosas.

Sokoloff³⁸ cita os achados de inúmeros laboratórios, ao longo deste século, que demonstram que o consumo médio de glicose guarda relação estequiométrica com a utilização de O_2 , isto é, 5 a 6 mol de O_2 são consumidos por mol de glicose utilizada. Somente 20% da glicose incorporada consumida é responsável pelo consumo de O_2 , sugerindo que a taxa de glicólise seja 20% maior que as taxas de oxidação dos produtos da glicólise. Parte deste excesso de consumo da glicose é indubitavelmente devido à perda de alguns dos inúmeros metabolitos intermediários entre glicose e o ciclo do ácido tricarbóxico, na formação de CO_2 e H_2O , onde o O_2 é utilizado juntamente com o lactato, piruvato e possivelmente citrato, como também na incorporação de carbonos derivados da glicose em outros elementos do encéfalo como acetilcolina, lípides, fosfolípides, aminoácidos,

proteínas, ácido nucleicos. Esta estequiometria só é quebrada em certas condições, como hipóxia e/ou isquemia, quando a glicólise é ativada pela falta de O_2 .

O déficit de O_2 , tanto nas situações de isquemia como de hipóxia, juntamente com a descarga adrenérgica, igualmente presentes no trauma encefálico, provocam diferentes efeitos a nível celular no SNC. A isquemia de certa severidade provoca graves distúrbios no estado energético celular, nos fluídos intra e extra celulares, perturbando a homeostasia iônica³⁶. As modificações do fluxo iônico, com liberação maciça de K^+ das células para o compartimento extracelular, levam a glicólise anaeróbica, bem como oxidação da glicose, com perda da regulação volumétrica celular, ocasionando o inchaço cerebral (brain swelling)¹¹.

A elevação do K^+ extracelular, da ordem de 30 a 100 mM em situações de isquemia, leva a aumento no consumo de glicose e piruvato, com evidências de que os neurônios, sinaptossomos e astrócitos (glia) são capazes de promover glicólise completa e oxidação da glicose⁴⁰, lembrando que o glicogênio se concentra quase exclusivamente no tecido glial.

A norepinefrina, por seu turno, estimula o metabolismo energético nos astrócitos, bem como a captação do glutamato por eles, com concomitante recaptação do K^+ extracelular, tanto para as células astrocíticas como para o neurônio. Neste processo, fica evidente a estreita relação entre função e metabolismo cerebral. Ocorrendo aumento da atividade cerebral, há um proporcional incremento na demanda cerebral de ATP, que fornece a energia necessária para a restauração do gradiente de transmissão sináptica e recaptação e síntese de neurotransmissores¹⁵. Em resposta a esta demanda, existe aumento no consumo de glicose e oxigênio, para a síntese de ATP. Quando, ao contrário, ocorre redução da atividade cerebral, como por exemplo na persistência da isquemia com acidose tecidual e lesão celular, há diminuição na produção de ATP e menor consumo de glicose e oxigênio¹².

Os mecanismos homeostáticos para controle dos níveis de K^+ extracelular são fundamentais durante insultos como a isquemia, pois o distúrbio iônico pode levar a despolarização neuronal, com perda da atividade elétrica¹¹. Até a presente data, não foi possível quantificar a importância relativa da glicólise e fosforilação oxidativa, mas tudo leva a crer que os dois processos são fundamentais. (Fig 2). É possível considerar a existência de dois mecanismos para a remoção do K^+ extracelular. O primeiro, possivelmente neural, seria responsável pelo transporte lento de íons, no sentido da manutenção de um nível basal de K^+ , enquanto que o outro, envolvendo tanto o neurônio como a glia, seria de resposta rápida, mediado pela glicogenólise a partir de depósitos de glicogênio a nível dos astrócitos⁴⁰.

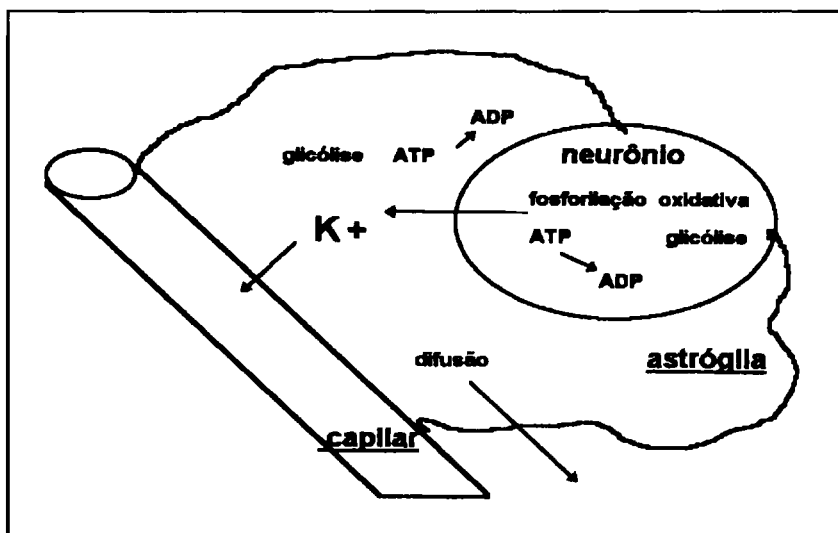


Fig 2. Eventuais mecanismos para a remoção do K^+ do espaço extra-celular, após despolarização neuronal.

Complementando, podemos transcrever os comentários de Sokoloff³⁸, considerando que, sob condições aeróbicas normais, o piruvato e o lactato são oxidados eventualmente a CO_2 e H_2O pelo ciclo do ácido tricarbóxico. O ATP é mantido pela constante hidrólise, em processo dependente de energia mantido e sustentado pela glicólise e fosforilação oxidativa. Assim, enquanto as concentrações de ATP se mantiverem em níveis basais, a glicólise, por si, não leva a alterações nas concentrações de H^+ e é neutra em relação ao pH. Sob condições de hipóxia, no entanto, a fosforilação oxidativa está deprimida e a glicólise não tem condições para suprimir inteiramente a demanda energética, não havendo assim fosforilação de ADP nos níveis do ATP utilizado. É possível pressupor que, havendo persistência da glicólise anaeróbica, haverá acúmulo tanto de H^+ como de lactato, com repercussão a nível da acidose tecidual.

Ao tentarmos resumir esta revisão sobre as repercussões do trauma encefálico, associado ou não a lesões de outros órgãos e sistemas, nos deparamos com uma série de questões, como: - Qual o papel da glicose na falência energética e conseqüente morte celular? qual o limite para compensação metabólica? - Existem estudos, convincentes, da existência de maior dano encefálico em pacientes com hiperglicemia prévia ao trauma?

Com relação à primeira questão, podemos iniciar afirmando que a lesão provocada por insulto isquêmico-hipóxico associada ao trauma se deve a múltiplos fatores, que incluem aumento na permeabilidade dos canais iônicos¹, elevação nas concentrações de glutamato extracelular¹, e aumento nas concentrações intracelulares de Ca^{++} ⁹.

Como a glicose é o substrato para o metabolismo oxidativo encefálico, nem o metabolismo oxidativo e nem a energia dele proveniente podem aumentar sem concomitante elevação na glicólise e com incremento na formação de piruvato, produto da metabolização da glicose que entra no ciclo do ácido tricarbóxico. Existe, portanto, elevação nos níveis do piruvato, antes do aumento do metabolismo oxidativo, quando do incremento da glicólise³⁹. O mecanismo do controle dos índices de glicolização é composto pela fosforilação da frutose-6-fosfato, catalizada pelo fosfofrutoquinase. É o assim denominado ponto de intersecção da via glicolítica. Quando esta etapa é acelerada (essencial para a ocorrência da glicólise), todos os metabólitos intermediários que antecedem esta fase estão diminuídos e, por extensão, todos os que surgem depois desta etapa estão aumentados. Pode-se afirmar que, assim como o piruvato, também o lactato se eleva, pois a atividade da desidrogenase láctica cerebral é competente para que ocorra rápido equilíbrio entre lactato e piruvato, com a constante de equilíbrio favorecendo o lactato. Uma vez que sob condições fisiológicas a elevação de lactato é pouco significativa, é pouco provável que ocorram modificações do índice piruvato/lactato sem concomitante elevação da glicólise, com aumento das taxas de oxidação de piruvato e lactato³⁸.

Apesar de estudos realizados na fase aguda do trauma³⁰ não demonstrarem aumento das taxas de oxidação da glicose e seus metabólitos, outros estudos⁸, realizados tanto na fase aguda como na primeira semana após trauma crânio-encefálico, demonstram elevação do índice lactato/piruvato, em mais de duas vezes, quando comparado a indivíduos sadios.

Na hipóxia ocorre perda da inibição de atividade da fosfofrutoquinase, com degradação do ADP (adenosina difosfato) em AMP (adenosina monofosfato), pela ação da adenilciclase e liberação de radicais livres. Assim, enquanto persistir a glicólise anaeróbica, existe acúmulo de radicais livres (H^+) e de lactato, que perpetuarão a acidose tecidual, com morte celular³⁸. Kraig e col.²⁵ introduziram, em 1986, o conceito de compartimentalização na concentração de H^+ iônico, nas diferentes células cerebrais, para justificar a falta de correlação entre pCO_2 e o lactato, assim como pH extracelular e lactato, em situações de isquemia. A glia seria responsável pelo acúmulo preferencial de ácido láctico. No entanto, outros estudos demonstraram relação linear entre lactato e pH, em situações de isquemia²⁴. Nesta situação, sob condições de isquemia, ocorreriam rápidas mudanças do pH, possivelmente devidas às rápidas alterações na produção de ácidos. A liberação de glutamato, com influxo de H^+ por via de um dos canais de Cl mediado por receptores do glutamato, explicaria a súbita mudança do fluxo iônico²⁴. Estas disfunções transitórias no fluxo de H^+ , acompanhadas pela linearidade da curva lactato/pH, não justificariam lesão neurológica permanente.

A questão envolvendo a relação entre as concentrações da glicose plasmática e a ocorrência de trauma encefálico ou isquemia tem sido objeto de crescente interesse³⁴. A combinação de hiperglicemia com isquemia e hipóxia, em ratos de 7 dias, não leva a aumentos na utilização de glicose ou acúmulo de lactato⁴¹. Por outro lado, existem estudos também com modelo animal demonstrando que a hiperglicemia aguda, prévia ao insulto isquêmico-hipóxico, levaria a um aumento dos danos ao tecido encefálico³⁵. É importante ressaltar a inexistência

de estudos realizados no homem que confirmem afirmações de piora do quadro neurológico associado a níveis glicêmicos altos, por ocasião da instalação do processo isquêmico³⁴.

Existem evidências de que o hipermetabolismo pós trauma crânio-encefálico⁸, associado ao aumento nas taxas de oxidação da glicose, persiste até pelo menos 10 dias. É possível presumir que a hiperglicemia plasmática, de stress, nesta fase do trauma crânio-encefálico, seja maior que as necessidades de demanda metabólica, e que a compartimentalização deste substrato ocorra de maneira semelhante àquela proposta para condições de hiperglicemia fisiológica. Da mesma forma, o encéfalo parece ter competência para manter a homeostase, no sentido da manutenção das atividades vitais, em condições de isquemia, mantida uma perfusão mínima após certo tempo³⁴. A partir da primeira semana, no entanto, as necessidades nutricionais são crescentes, não só na recuperação plena das defesas imunológicas como na reparação dos tecidos lesados. Neste sentido, é preciso lembrar que as indicações correntes na estratégia nutricional de pacientes traumatizados de crânio restringem a oferta de glicose, com ênfase para o aporte proteico, objetivando a reduzir, ou pelo menos atenuar o intenso catabolismo proteico, presente até a fase final de recuperação dos pacientes³⁴. Assim, é possível hipotetizar que o encéfalo não necessita de aporte exógeno de glicose na fase aguda de recuperação do trauma. Por outro lado, existem elementos suficientes para concluir sobre a indicação de suplementação da glicose a partir do sétimo dia pós-trauma encefálico. Estudos nesta área são imprescindíveis para melhor compreensão e estabelecimento das necessidades da glicose nas diversas fases de recuperação.

REFERÊNCIAS

1. Baker AJ, Moulton RJ, MacMillan VH, Shedden PM. Excitatory amino acids in cerebrospinal fluid following traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg* 1993, 79:369-372.
2. Baron AD, Brechtel G, Wallace P, Edelman SV. Rates and tissue sites of non-insulin and insulin mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol* 1988, 255:E769-E774.
3. Bell GI, Kayano T, Buse JB et al. Molecular biology of glucose transporter. *Diabetes Care* 1990, 13:198-208.
4. Bessey PQ, Watters JM, Aoki TT, Willmore DW. Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann Surg* 1984, 200:264-281.
5. Brightman MW, Reese TS. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J Cell Biol* 1969, 40:648-677.
6. Castellino P, Luzi L, Del Prato S, De Fronzo RA. Dissociation of the effects of epinephrine and insulin on glucose and protein metabolism. *Am J Physiol* 1990, 258:E117-E125.
7. Cuthbertson DP. The metabolic response to injury and its nutritional implications retrospect and prospect. Second Annual Jonathan E. Rhoads Lecture. *J Par Ent Nutr* 1979, 3:108-112.
8. Deutschman CS, Konstantinides FN, Cerra FB. Hypermetabolism is not persistent in closed-head injury. *Crit Care Med* 1986, 14:336.
9. Erecinska M, Silver A. Relationship between ions and energy metabolism: cerebral calcium movements during ischemia and subsequent recovery. *Can J Physiol Pharmacol* 1992, 70:S190-S193.
10. Gjedde A, Hansen AJ, Quistorff B. Blood-brain glucose transport in spreading depression. *J Neurochem* 1981, 37:807-812.
11. Hansen AJ. Effects of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev* 1985, 65:101-148.
12. Hargreaves RJ, Planas AM, Cremer JE, Cunningham UJ. Studies of the relationship between cerebral glucose transport and phosphorylation using 2-deoxyglucose. *J Cer Blood Flow Metab* 1986, 5:708-716.
13. Harik SI, Kalasia RN, Anderson L, Lundahl P, Perry G. Immunocytochemical localization of erythroid glucose transporter: abundance in tissues with barrier functions. *J Neurosci* 1990, 10:3862-3872.
14. Hawkins RA, Mans AM, Davis DW, Hibband LS, Lu DM. Glucose availability to individual cerebral structures is correlated to glucose metabolism. *J Neurochem* 1983, 40:1013-1018.
15. Hertz L, Code WE, Sycova E. Ions, water and energy in brain cells: a synopsis of interrelations. *Can. J Physiol Pharmacol* 1992, 70:S100-S106.
16. Hörtnagl H, Hammerle AF, Hackl JM et al. The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury. *Intens Care Med* 1980, 6:169-177.
17. Howard JM. Studies of the absorption and metabolism of glucose following injury. *Ann Surg* 1955, 141:321-326.
18. Janzer RC, Raff MC. Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature* 1987, 325:253-257.
19. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Glucose turn-over, oxidation and indices of recycling in severely traumatized patients. *J Trauma* 1990, 30:582-589.
20. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Endogenous protein-synthesis efficiency in trauma victims. *Metabolism* 1989, 38:967-973.

21. Karnousky MC, Reich P, Anchors JM, Burrows BL. Changes in brain glycogen during slow-wave sleep in the rat. *J Neurochem* 1983, 41:1498-1501.
22. Kasanichi MA, Pilch PF. Regulation of glucose transporter function. *Diabetes Care* 1990, 13:219-227.
23. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Houda DA. Massive increases in intracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *J Neurosurg* 1990, 73:889-900.
24. Katsura KI, Ekholm A, Siesjö BK. Coupling among changes in energy metabolism, acid-base homeostasis, and ion fluxes in ischemia. *Can J Physiol Pharmacol* 1992, 70:S170-S175.
25. Kraig RP, Pulsinelli WA, Plum F. Carbonic acid buffer changes during complete brain ischemia. *Am J Physiol* 1986, 250:R348-R357.
26. Mantych GJ, James DE, Devaskar SU. Jejunal kidney glucose transporter isoform (Glut 5) is expressed in the human blood-brain barrier. *Endocrinology* 1993, 132:35-40.
27. Mantych GJ, James DE, Chung HD, Devaskar SU. Cellular localization and characterization of glut 3 glucose transporter isoform in human brain. *Endocrinology* 1992, 13:1270-1278.
28. Nelson KM, Long CL, Bailey R et al. Regulation of glucose kinetics in trauma patients by insulin and glucagon. *Metabolism* 1992, 41:68-75.
29. Pelligrino DA, Segil LJ, Albrecht RF. Brain glucose utilization and transport and cortical function in chronic vs. acute hypoglycemia. *Am J Physiol* 1990, 259:E729-E735.
30. Petersen SR, Jeevanandam M, Harrington T. Is the metabolic response to injury different with or without severe head injury? Significance of plasma glutamine levels. *J Trauma* 1993, 34:653-661.
31. Petroni A, Borghi A, Blasevich M et al. Effects of hypoxia and recovery on brain eicosanoids and carbohydrate metabolites in rat brain cortex. *Brain Res* 1987, 415:226-232.
32. Raffin CN, Rosenthal M, Busto R, Sick TJ. Glycolysis, oxidative metabolism and brain potassium. *J Cer Blood Flow Metab* 1992, 12:34-42.
33. Ritchie DG. Interleukin 6 stimulates hepatic glucose release from prelabeled glycogen pools. *Am J Physiol* 1990, 258:E57-E64.
34. Sieber FE, Traystman RJ. Glucose and the brain. *Crit Care Med*. 1992, 20:104-114.
35. Siemkiewicz E, Hansen AJ. Clinical restitution following cerebral ischemia in hipo, normo- and hyperglycemic rats. *Acta Neurol Scand* 1978, 58:1- 8.
36. Siesjö BK. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit Care Med* 1988, 16:954-963.
37. Siesjö BK. Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg* 1984, 60:883-908.
38. Sokoloff L. Energy metabolism and effects of energy depletion or exposure to glutamate. *Can J Physiol Pharmacol* 1992, 70:S107-S112.
39. Sokoloff L. Metabolism of the central nervous system in vivo. In Field J, Magonon HW. (eds). *Handbook of physiology*. Baltimore: Waverly, 1960, Vol III, Section I, Neurophysiology.
40. Swanson RA. Physiologic coupling of glial glycogen metabolism to neuronal activity in brain. *Can J Physiol Pharmacol* 1992, 70:S138-S144.
41. Vanucci RC, Vasta F, Vanucci SJ. Cerebral metabolic response of hyperglycemia in immature rats to hypoxia-ischemia. *Pediatr Res* 1987, 21:524-529.
42. Yarowsky PJ, Ingvar DH. Neuronal activity and energy metabolism. *Fed Proc* 1981, 40:2353-2362.
43. Zhuang J, Schmoker JD, Shackford SR, Pietropaoli JA. Focal brain injury results in severe cerebral ischemia despite maintenance of cerebral perfusion pressure. *J Trauma* 1992, 33:83-88
44. Ziegler TR, Gatzen C, Wilmore DW. Strategies for attenuating protein catabolic responses in the critically ill. *Annu Rev Med* 1994, 45:459-580.